9

Die Entstehung und das Wachstum des Drüsencarcinoms.

Inaugural-Dissertation
verfasst und der
Hohen medicinischen Fakultät
der
Königl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
vorgelegt von

Ernst Armand
aus Altona (Schleswig-Holstein).

WÜRZBURG
Paul Scheiners Buchdruckerei (Dominikanergasse 6)
1902.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Geheimr. Prof. Dr. v. RINDFLEISCH.

Meinen

LIEBEN ELTERN

in Dankbarkeit

gewidmet.

Selbst wenn man von allen Theorien über das Wesen und die Histogenese des Carcinoms absieht, wird sich als übereinstimmende Thatsache feststellen lassen, dass man zwei Bestandteile an demselben unterscheiden kann: 1. ein aus epithelartigen Zellen bestehendes Krebsparenchym und 2. ein bindegewebiges Krebsstroma. Die Frage, welche Bedeutung diese beiden Bestandteile bei der Entstehung und dem Wachstum des Carcinoms haben, ist immer noch nicht gelöst, ja die entgegengesetzten Meinungen stehen schärfer denn je einander gegenüber. Die meisten Untersuchungen, welche über jene Frage angestellt sind, waren auf das Plattenepithel- und Cylinderzellencarcinom gerichtet. Folgende Zeilen beschäftigen sich mit der Entstehung und dem Wachstum des Drüsencarcinoms.

Ein kurzer Litteraturüberblick wird zeigen, wie verschieden noch heute die Ansichten der Pathologen über diesen Gegenstand sind. Die Fragen, um welche es sich hauptsächlich handelt, sind: Entsteht die erste Veränderung im Bindegewebe oder im Parenchym, und welche von beiden ist die wesentliche? Und ferner: Wächst die Geschwulst lediglich aus sich heraus, vergrössert sie sich durch Vermehrung ihrer eigenen Elemente oder schliesst sich das Nachbargewebe durch analoge Wucherung dem Tumorwachstum an, wächst also die Geschwulst durch Umwandlung von Nachbargewebe in Tumorgewebe?

Seitdem die von *Virchow* vertretene Auffassung, dass die Epithelzellen des Krebses durch eine metaplastische Entwicklung aus Bindegewebszellen entstehen, durch die Untersuchungen von *Thiersch* und *Waldeyer* erschüttert war und auch die *Köster*'sche Hypothese der Abstammung der Carcinomepithelien von Lymphgefässendothelien durch zahlreiche Nachuntersuchungen widerlegt erschien, gewann es eine Zeitlang den Anschein, als ob die Streitfrage zu Gunsten der *Thiersch-Waldeyer*'schen Lehre erledigt sei. *Thiersch* hat zuerst eine Schwächung des Bindegewebes angenommen, sodass das Gleichgewicht zwischen dem Epithel und Bindegewebe gestört werde und das erstere befähigt werde in das zweite hineinzuwuchern. Hier wurde also die Veränderung des Bindegewebes als das Primäre und wohl auch das Wichtigste aufgefasst.

Cohnheim glaubte, dass das Carcinom aus versprengten embryonalen Zellen hervorgehe, welche ihren embryonalen Zustand beibehalten und infolge irgend welcher Reize später zu wuchern beginnen. Der Schwerpunkt lag also zunächst nach seiner Auffassung im Parenchym. Später fand er diese Theorie doch nicht ausreichend und nahm eine Veränderung im Bindegewebe an, welche den liegen gebliebenen embryonalen Zellen erst das Wachstum ermöglichte.

Nach dem ist von zahlreichen Autoren dem Parenchym wieder die Hauptrolle bei der Entwicklung der Carcinome zugeschrieben worden, während die Veränderungen im Bindegewebe als secundär oder nebensächlich aufgefasst wurden. Für die Drüsencarcinome waren es besonders *Hauser, Zahn, Israel* und *Lubarsch,* welche sich bemühten, den Übergang der normalen Drüsenepithelien in die Krebsalveolen nachzuweisen. Ihre Ansicht über Entstehung und Wachstum des Drüsencarcinoms ist etwa folgende: Einge-

leitet wird die Geschwulstbildung durch Veränderung des Epithelcharakters, eine Veränderung, welche sehr häufig mit morphologischen Veränderungen des Zellleibes, insbesondere des Kernes verbunden ist. Die krebsig veränderten Zellen wuchern in mehr oder weniger breiten, zunächst noch den drüsigen Bau nachahmenden Zellsträngen in die Submucosa hinein, durchsetzen die Muscularis mucosae und wuchern dann immer weiter, sich vielfach verzweigend. Sobald sie einmal die Lymphgefässe erreicht haben, erfolgt die weitere Proliferation innerhalb derselben mit dem Ausgang in Metastasenbildung. Gleichzeitig mit den ersten Drüsenacinis oder auch nach und nach kommen die unmittelbar angrenzenden Drüsenschläuche an die Reihe, welche denselben Veränderungen anheimfallen. Auch diese lassen Krebszapfen in die tieferen Gewebsschichten hineinwuchern, welche mit den älteren Tumormassen konfluiren. Indem so immer weitere Bezirke krebsig entarten, nimmt die Geschwulst an Flächenausdehnung zu. Die Krebsbildung beginnt also mit einem selbständigen Tiefenwachstum des Epithels, das periphere Wachstum erfolgt durch krebsige Entartung benachbarter Zellen. So haben *Waldeyer* und später *Langhans* speziell für das Mammacarcinom nachzuweisen versucht, dass in ganzen Gruppen von Drüsenbläschen das Epithel derselben krebsig entarte. Daher leiten sie auch den alveolären Bau des Carcinoms ab. Dieser Erklärung wurde von *Köster* und *Virchow* widersprochen. Die aus den Befunden von *Thiersch* und *Waldeyer* gedeutete epitheliale Entwicklung der Krebskörper sei nur eine scheinbare und der Zusammenhang mit dem Epithel sei darauf zurückzuführen, dass die nach *Virchow* aus den Bindegewebszellen, nach *Köster* aus den Lymphgefässendothelien entwickelten Krebsnester nach den benachbarten Epithellagern durchbrächen

und so mit den letzteren in Verbindung träten. Diese Autoren lassen also den Tumor in das Epithel hineinwachsen. Allerdings wird ihrer Hypothese die Stütze entzogen durch die Thatsache, dass weder aus Bindewebszellen noch aus Lymphgefässendothelien Krebszellen hervorgehen. Die alte Lehre, dass der Krebs sich zugleich durch Flächen- und Tiefenwachstum ausbreite, hat insbesondere *Hauser* eifrigst verfochten und als bleibende Regel hingestellt. In seiner Monographie: „Das Cylinderzellencarcinom des Magens und Dickdarms“ schreibt derselbe: „Das weitere Wachstum des primären Krebsherdes pflegt nun meistens in der Weise vor sich zu gehen, dass einerseits die in das submucöse Gewebe durchgebrochene epitheliale Wucherung nach allen Seiten hin immer weiter um sich greift und immer tiefer in das Gewebe vordringt, andererseits die krebsige Entartung der Schleimhautdrüsen in der Peripherie des krebsigen Erkrankungsherdes kontinuirlich weiterschreitet, sodass immer wieder von neuem krebsig entartete Drüsen in die Submucosa einbrechen“. An der Hand einer Reihe von Abbildungen zeigt er krebsig entartete Schleimhautdrüsen, welche teils auch bereits die Muscularis mucosae durchbrochen haben teils auch unmittelbar in Krebskörper übergehen, „so dass der kontinuirliche Zusammenhang derselben mit der krebsigen Wucherung in der Submucosa überaus klar zu ersehen ist“.

Dieser von den meisten Pathologen geteilten Auffassung ist *Ribbert* entgegengetreten. In einer Reihe von Arbeiten versuchte er den Standpunkt zu begründen, dass das Carcinom nicht durch aktives Vordringen des Epithels in die Tiefe zustande komme, sondern dadurch, dass Bindegewebszellen in die Drüsenschläuche hineinwuchern und hineinwachsen, die Drüsenepithelien auseinander drängend und isolierend. Die Bindegewebsentwicklung ist also das Primäre, sie führt

dazu, dass einzelne Zellen oder Zellhaufen aus ihrem organischen Zusammenhang mit dem Epithellager getrennt, und so post partum, vielleicht auch intrauterin verlagert und versprengt werden. Die dauernde Fortnahme der physiologischen Widerstände löst die in den Epithelien wie auch in allen anderen Zellen schlummernde Wachstumsenergie aus. Von den so zwischen die Bestandteile des neugebildeten Bindegewebes gelangten Drüsenepithelien geht die eigentliche Carcinomentwicklung aus, indem sie teils Alveolen bilden, teils strangförmig tiefer in das Bindegewebe hineinwachsen.

So hat *Ribbert* auf die *Cohnheim*'sche Theorie der Keimverlagerung zurückgegriffen, allerdings in modifizirter Form, indem er betonte, dass die verlagerten Gewebsbestandteile nicht notwendig embryonaler Natur sein müssten, sondern auch sehr wohl erst postembryonal losgelöst sein könnten. Der einmal entstandene Tumor zeigt nach *Ribbert* nirgends ein Wachstum durch Umwandlung benachbarter Drüsen in Carcinom, sondern er dringt lediglich aus sich heraus, durch Proliferation der eigenen Elemente vor. So schreitet das Wachstum in die Tiefe und seitlich fort. Von den seitlichen Ausläufern dringen jedoch auch Züge nach oben vor, welche bewirken, dass Krebs und Schleimhaut in innige Beziehung zu einander treten: „In anderer Weise aber wird, schreibt *Ribbert,* die Schleimhaut zerstört, wenn das Carcinom nicht nur mechanisch wirkt, sondern bald hier bald dort, an einzelnen oder vielen Stellen die Muscularis mucosae durchbricht und in die Schleimhaut eindringt. Hier tritt es in verschiedene Beziehung zu den Drüsen.“ Die Carcinomstränge wachsen nach oben zwischen die Drüsen, in den Lymphbahnen des interglandulären Bindegewebes und brechen bei Schleimhautkrebsen nicht selten bis zur Oberfläche durch. In jenen Lymph-

bahnen wächst das Epithet zunächst auf der Innenfläche der Wand, also dort, wo das Endothel liegt und bildet hier nicht selten mehrschichtige Beläge, ohne das Lumen von vornherein auszufüllen. Dann entstehen mit Krebszellen gefüllte Röhren. Meist aber bringt die Tumormasse bald rascher, bald langsamer das Lumen zum Verschluss. Indem es aber bei seinem Vordringen mit den Endothelzellen zusammentrifft, vernichtet es sie dadurch, dass es sie verdrängt oder über sie hinwegwächst. In Krebszellen werden nach *Ribbert* die Endothelien nicht umgewandelt. Zwar zeigen sie manchmal Formveränderungen, auf welche *Borst* eingehend hingewiesen hat, aber dies thun sie auch bei vielen anderen Gelegenheiten, so bei entzündlichen Prozessen. In das Epithel des Krebses gehen sie nicht über. Die lebhafte Proliferation bewirkt, dass die Drüsen zum Teil bei Seite geschoben, komprimiert und zur Atrophie gebracht werden. Ein anderer Teil der Stränge legt sich direkt an den Fundus benachbarter Drüsen an, so ein Tiefenwachstum vortäuschend, ja *Ribbert* hat beobachtet, dass Carcinomstränge direkt in einen Drüsenfundus hineinwachsen können. Während *Hauser* das Zustandekommen derartiger Bilder dadurch erklärt, dass es sich um krebsig entartete Drüsen handele, welche die Muscularis mucosae durchbrochen haben, in die Tiefe gewuchert sind und sich mit den Krebssträngen der Submucosa vereinigt haben, behauptet *Ribbert,* dass ein Hineinwachsen der Carcinomstränge in die Drüsen sehr wohl möglich sei. „Ebenso gut wie die Carcinomschläuche in das Bindegewebe hineindringen und die Drüsen bei Seite drängen können, ist ein Hineinwachsen in eine Drüse möglich. Ja, es dürfte das sich ganz passiv verhaltende Epithel dem Carcinom geringeren Widerstand leisten als das Bindegewebe.“ Bei den im Innern von Organen

entstehenden Drüsencarcinomen wächst die Geschwulst als Knoten, welcher sich entweder infiltrierend oder aber verdrängend ausdehnt. Im ersten Fall hängt er mit dem anstossenden Gewebe fest zusammen, in letzterem sieht man deutlich die Compression. Aber auch hier konnte *Ribbert* niemals wahrnehmen, wie es von manchen Seiten, so zum Beispiel von *Langhans* angenommen wurde, dass sich die Drüsenalveolen am Rande des Carcinoms in Krebsalveolen umwandeln. Der Tumor verdrängt vielmehr nach *Ribberts* Ansicht die Drüsenbestandteile, wobei einzelne Epithelstränge in innige Berührungen mit jenen Drüsenteilen kommen können, sodass es den Anschein gewinnt, als ob eine Drüsenalveole etwa zur Hälfte noch normal, zur andern krebsig sei. Auch dadurch können Täuschungen entstehen, dass die Krebsepithelien nicht selten in schlauchförmigen Bildungen wachsen, welche dann leicht für umgewandelte Ausführungsgänge gehalten werden können. Die zwischen die normalen Alveolen vorgedrungenen Krebszellen bilden sehr gern Gruppen von Alveolen, welche an Zahl und Grösse der einzelnen Zellhaufen den zu einem Ausführungsgange gehörigen Drüsenalveolen entsprechen. Die beiden Gruppen nebeneinander betrachtet, können leicht in Versuchung führen die carcinomatöse aus Umwandlung einer normalen abzuleiten.

Es konnte nicht ausbleiben, dass diese Darlegungen *Ribberts* Widerspruch erfahren würden. Standen sie doch in ausgesprochenem Gegensatz zu Allem, was man bis dahin über diesen Gegenstand annahm, hatte doch niemand ernstlich daran gezweifelt, dass das Epithel aus sich heraus in das Bindegewebe vordränge. Einer eingehenden Kritik wurde *Ribberts* Theorie von *Hauser* unterzogen. Er wies darauf hin, dass die Bindegewebswucherung keineswegs eine konstante Erscheinung sei, besprach eingehend die

gegenseitige Durchwachsung von Epithet und Bindegewebe und suchte die ältere Anschauung, dass die Entwicklung mit einem primären Tiefenwachstum beginne, zu stützen, indem er hervorhob, dass es unzweifelhaft Fälle gebe, wo die Grenze zwischen Carcinom und dem noch normalen Epithel histologisch keine scharfe sei. Wenn das Carcinom nur durch Proliferation seiner eigenen Elemente wachsen würde, müsse es sich in jedem Falle von dem noch nicht krebsig entarteten Epithel abgrenzen lassen.

Diese Darlegungen veranlassten *Ribbert* zu der Erwiderung, dass *Hauser* die Bindegewebswucherung nur deswegen vermisst habe, weil seine Fälle schon zu weit vorgeschritten seien, zudem könnten die Gebilde, welche *Hauser* aus einer krebsigen Metamorphose von Drüsen hervorgehen lässt, sehr wohl durch Hineinwachsen des bereits gebildeten Tumors in die Mucosa entstehen. Ausdrücklich hebt *Ribbert* hervor, dass diese Darlegungen nicht bloss für die Drüsencarcinome der Schleimhäute, sondern auch derjenigen im Innern von Organen gelte, in denen die vordringenden Krebsalveolen auf normale Teile stossen, sodass die Täuschung entstehe, als seien die Carcinomstränge aus modifizierten Alveolen hervorgewachsen.

Kurze Zeit nach der zuletzt erwähnten Abhandlung *Ribberts* erschien aus dem Züricher Laboratorium eine Inaugural-Dissertation über das Mammacarcinom, welche ganz im Sinne *Ribberts* bearbeitet war. *Markwalder* gelangte zu dem Schluss, dass „das Wachstum der Mammacarcinome nicht wie *Waldeyer* und *Langhans* angenommen in einer konsekutiven Umwandlung von Drüsenepithel in Carcinomepithel an der Randpartie der Geschwulst beruhe, sondern in einem unbeschränkten Auswachsen des Krebsepithels vom Orte der Entstehung aus. Die Verbreitung der Krebsstränge geschieht auf dem Wege der Lymph-

bahnen. Die im Bereich des Krebsgewebes sich befindenden normalen Drüsenbläschen werden durch das heranwachsende, neugebildete Gewebe verdrängt, sie atrophieren und gehen schliesslich zu Grunde." Zu demselben Resultat führten *Bachmanns* Untersuchungen über das Wachstum des Strumacarcinoms.

In Anbetracht, dass das Carcinom nur aus sich heraus an Grösse zunimmt, dass das angrenzende Epithel nicht in den Tumor hineinbezogen, sondern nur verdrängt wird, erklärt *Ribbert*, dass man aus den Randpartien von Carcinomen nichts über die Histogenese aussagen könne und dass man den ältesten Teil der Geschwulst untersuchen müsse. Freilich, fügt er hinzu, würde man auch hier nicht viel Aussicht auf Erfolg haben, da gewöhnlich bereits starke regressive Metamorphosen eingetreten seien.

Ein im Innern eines Organes beginnendes Drüsencarcinom, welches *Ribberts* Anforderungen genügt, ist wohl bisher noch nie untersucht worden und auch *Ribberts* Theorie ist für diese Carcinome nach Analogie der bei Haut- und Schleimhautkrebsen erhaltenen Befunde konstruirt.

Von verschiedenen Seiten ist indessen die Auffassung *Ribberts* über die Bedeutung der Randpartien von Carcinomen angefochten worden. *Lubarsch* giebt allerdings zu, dass bei einem sich eben entwickelnden Carcinom die Histogenese wohl leichter, weil unmittelbarer erkannt werden könne, will aber die absolute Unbrauchbarkeit der an den Rändern grösserer Carcinome vorhandenen histologischen Verhältnisse für das Studium der Entstehung nicht anerkennen, falls die Befunde den eingehenden Schilderungen *Hausers* entsprächen, dass nämlich anscheinend immer mehr Drüsen in die Tiefe zu wachsen beginnen und krebsig entarten. So schildert *Lubarsch* selbst einen recht lehrreichen Fall von beginnendem Carcinom des Dünn-

darms. Er fand dicht nebeneinander im Ileum zwei kleine Knoten, über denen die Schleimhaut vollkommen intakt, aber nicht gut verschieblich war. Serienschnitte zeigten eine völlige Uebereinstimmung mit den Schilderungen von *Hauser*.

Auch *Hansemann* hält die Peripherie für verwertbar zum Studium der Entwicklung. Er giebt zwar zu, dass solche Bilder wie sie *Ribbert* beschreibt, wohl anzutreffen seien, und dass *Ribbert* sie auch für seine Fälle in der Richtung zutreffend deutet, dass das Carcinom von der Oberfläche ausgehen und dann weiter aus der Tiefe zurück zur Oberfläche wachsen könne, um hier mit den normalen Parenchymbestandteilen in Verbindung zu treten. Aber auch der andere Wachstummodus, dass am Rande des Tumors das anstossende bis dahin normale Epithel in die carcinomatöse Wucherung hineinbezogen werden könne, bleibt zu Recht bestehen. Ja, *Hansemann* ist der Meinung, dass diese andere Art sogar die häufigere ist.

Der Ansicht *Ribberts,* dass bei der Entwicklung des Carcinoms die Bindegewebsbildung das Primäre sei, hatte gleich im Anfang *Hauser* widersprochen. Auch *Lubarsch* ist der Meinung, dass keineswegs jene Wucherung, selbst bei beginnenden Carcinomen konstant sei. Ueberhaupt hält er das Material *Ribberts* für nicht ganz einwandfrei. So war wenigstens das von jenem untersuchte Zungencarcinom ulcerirt und auch sein beginnendes Magencarcinom zeigte an der Oberfläche einen kleinen Defekt. Nicht mit Unrecht meint *Lubarsch,* dass die vorhandene stärkere Bindegewebswucherung vielleicht nicht die Ursache der Carcinomentwicklung, sondern die Folge jener oberflächlichen Defekte sein könne, indem hier nach Analogie die verschiedenartigsten äuseren Reize sekundäre entzündliche Veränderungen bewirkt haben können.

Die von *Ribbert* angeregte Frage der sekundären Vereinigung zwischen dem carcinomatösem und normalen Drüsenepithel nimmt *Lubarsch* in seinem neusten Werke auf. In verschiedenen Punkten stimmt der Autor den Ausführungen *Ribberts* bei, betont jedoch ausdrücklich, dass wenigstens in vielen Fällen ein primäres carcinomatöses Tiefenwachstum des Epithels von einer sekundären Vereinigung histologisch unterschieden werden kann. Des weiteren hebt er hervor dass man *Ribberts* Standpunkt nur mit Präparaten widerlegen könne, welche nicht anders denn als primäres Tiefenwachstum gedeutet werden können. Wohl kann ein primäres Tiefenwachstum vorliegen, auch in solchen Fällen, in denen der Uebergang von normalem zum Krebsepithel kein allmählicher ist, aber objektiv beweisend sind diese Bilder nicht, falls nicht noch andere Momente, welche ein Tiefenwachstum sicher demonstrieren, vorliegen. Ein derartiger Fall sei *Hausers* Beobachtung von beginnendem Carcinom der Vulva. Andererseits schliesst ein allmählicher Uebergang von normalem zu carcinomatösen Epithel keineswegs eine sekundäre Vereinigung durch Emporwachsen des letzteren aus. Was nun die sekundären Vereinigungen überhaupt anbetrifft, so hält es *Lubarsch* nicht für ausgeschlossen, dass ihre Häufigkeit doch etwas überschätzt werde. Nicht selten hat er Bilder bekommen, wo die gewöhnliche Färbung zu der Annahme einer sekundären Vereinigung führte, jedoch bei der Anwendung der *van Gieson*'schen Färbung zeigte sich, dass noch ganz feine Bindegewebsfibrillen zwischen dem normalen und dem krebsigen Epithel vorhanden sind. *Lubarsch* ist daher der Meinung, dass die Widerstandsfähigkeit des Bindegewebes und selbst der Membrana propria der Drüsen gegen die angrenzenden Krebszapfen eine sehr bedeutende sei. Ist aber einmal dieser Widerstand gebrochen, so pflegt

die Vereinigung zwischen dem normalen und dem Krebsepithel sehr rasch an mehreren Stellen einzutreten, wie auch aus *Ribberts* Abbildungen hervorgehe, in denen die sekundäre Vereinigung niemals auf eine kleine Stelle beschränkt sei.

In seiner letzten grösseren Arbeit teilt *Ribbert* weitere Beobachtungen über die Entstehung und das Wachstum des Drüsenkarzinoms mit. Aus allen seinen diesbezüglichen Untersuchungen sowie aus den eingehenden Studien, welche *Borrmann* über das Wachstum des Magenkarzinoms angestellt hat, zieht *Ribbert* den Schluss, dass das periphere Wachstum lediglich durch Vordringen des bereits bestehenden Tumors in die Umgebung des anstossenden Epithels erfolge. Allerdings hat *Walter* eingewendet, das aus dem Bindegewebe nach oben wachsende Krebsepithel würde sich wohl kaum so regelmässig, so organisch, mit den normalen epithelialen Teilen vereinigen, dass man Bilder erhielte, wie sie bei direktem Tiefenwachstum entstehen müssten. (*Walter*: Ueber das multiple Auftreten primärer Neoplasmen). Diesen Einwand weist *Ribbert* mit der Behauptung zurück, dass bei unzweifelhaft sekundärer Vereinigung Bilder entstehen können, welche ganz so aussehen, als seien sie durch primäres nach abwärts gerichtetes Wachstum entstanden. Beweisend für seine Theorie seien jedoch besonders die Fälle, in denen ein Drüsenkrebs ganz unabhängig von Epidermis oder Schleimhaut in der Tiefe entstand, von unten her gegen die Oberfläche vordringt und sich mit den auf ihr befindlichen epithelialen Bestandteilen vereinige, wie zum Beispiel Mammacarcinome, welche gegen die Haut vordringen, und in dieselbe eventuell perforieren. In derartigen Fällen hat *Ribbert* beobachtet, dass das Carcinomepithel sich mit den Leisten des Plattenepithels vereinigt, das letztere umwächst und verdrängt und schliesslich mitten in

jenen Leisten alveolenähnliche Komplexe bildet, welche dann weiterhin durch fortschreitendes Wachstum das normale Epithel verdrängen. Nie wird jedoch das Plattenepithel zu einem Bestandteil des Krebses. Allerdings ist jener Fall nicht ganz einwandfrei, da es sich um verschiedene Epithelarten handele, aber *Ribbert* konnte das gleiche Verhalten beobachten, wenn die beiderseitigen Epithelarten gleichartig sind, so bei einem Magenkrebs, welcher nach Durchbruch der Magenwand das Colon ergriffen hatte und in dasselbe nach innen wucherte.

Auch bei Untersuchung maligner Leberadenome hat *Ribbert* die Vorstellung gewonnen, dass die Tumoren nur aus sich heraus und nicht, wie *Schmidt* (Virch. Arch. Bd. 148, S. 43) angenommen hat, durch Umwandlung der anstossenden Leberzellen sich vergrössere. Desgleichen lassen die von *Siebenbeek van Heukelom* gegebenen Abbildungen und Beschreibungen nach *Ribbert* sehr wohl die Deutung zu, dass die Tumorstränge eine sekundäre Verwachsung mit den benachbarten Zellenreihen eingegangen sind, ja *Ribbert* hält diese Deutung für die einzig annehmbare. Zu demselben Ergebnis kommt *Heussi,* welcher im Züricher pathologischen Institut unter *Ribberts* Leitung Untersuchungen über das Wachstum des Adenocarcinoms der Leber anstellte. Er fasst die Ergebnisse seiner Untersuchungen dahin zusammen, dass „auch das maligne Adenom der Leber nur aus sich heraus wächst und sich niemals dadurch vergrössert, dass bis dahin normale, anstossende Leberzellen sich in Geschwulstzellen umwandeln. Er bestätigt die Auffassung *Ribberts,* dass aus den Randteilen von Tumoren unter keinen Umständen auf die Genese desselben geschlossen werden dürfe.“

Unsere eigenen Untersuchungen beschäftigen sich ausschliesslich mit dem Wachstum der Drüsencarcinome

das heisst der Krebse der grossen drüssigen Organe. Die von den drüsigen Organen der Haut und Schleimhaut ausgehenden Carcinome fallen nicht in den Bereich unserer Untersuchungen. Vor Allem wird unser Augenmerk auf das Verhalten des praeexistirenden Drüsenparenchyms gegenüber dem Carcinomgewebe gerichtet sein, da uns besonders die Frage interessirte, ob eine analoge Infektion des Nachbargewebes, vornehmlich des gleichartigen im Verlauf des Krebswachstums vorkommt oder nicht.

Zur Untersuchung kam eine Reihe von Mammacarcinomen:

1. Ein Carcinoma solidum medullare mammae.

Vom praeexistirenden Parenchym sind vorwiegend grössere Milchkanäle (Ausführungsgänge) mitten im Carcinomparenchym nachweisbar. Meist sind die Tubuli erweitert, das Epithel ist niedrig kubisch, steht sehr dicht, manchmal erscheint es in toto von der Wand abgelöst und von den Ersatzzellen her neu ersetzt. Dadurch kommt oft eine doppelte Reihe von unter einander liegenden Kernen zustande, bei kleinen Tubulis kann das Lumen wie ausgefüllt erscheinen. Das Aussehen der gewucherten Zellen entspricht aber durchaus der Norm und von einer morphologischen Annäherung an das grössere Carcinomepithel ist nicht die Rede. Wir dürfen diese Epithelwucherungen in den Milchkanälen um so mehr als eine entzündliche Proliferation ansehen, als sich regelmässig das die Tubuli begleitende Bindegewebe in starker lymphoider Zellinfiltration begriffen erweist.

2. Carcinoma medullare mammae (Markschwamm mit spärlichem Stroma und vielen Mitosen).

Innerhalb des fertigen Carcinomknotens, welcher vorwiegend expansiv wuchs, war nichts mehr von Mammagewebe zu sehen. Der Knoten hatte das umgebende Bindegewebe der Mamma zusammengeschoben,

sodass sich letzteres wie eine Art Kapsel um denselben anordnet. In diesem komprimierten Bindegewebe lagen auch Mammaläppchen ganz in die Länge gestreckt wie über die Geschwulst ausgespannt und zum Teil in weitergehender Atrophie begriffen. Kleinzellige Infiltration innerhalb des komprimirten Bindegewebes und der zusammengedrückten Mammaläppchen war reichlich vorhanden. Manchmal war von einem Mammaläppchen nicht mehr vorhanden, als Querschnitte von zwei, drei Tubulis, die in entzündlich infiltrirtes und vernarbendes Bindegewebe eingebettet waren. An manchen Stellen war eine dicke Art Kapsel mit den atrophirenden Mammaläppchen auch von den soliden Carcinomzellennestern durchsetzt, und konnte man hier in dem dichten räumlichen Nebeneinander innerhalb zellig infiltrirten Bindegewebes atrophirende Mammatubuli und Carcinomnester vorfinden. Von Übergang der einen in das andere war nie etwas zu sehen. In weiterer Entfernung von der Geschwulst verhielt sich das Mammagewebe nicht ganz gleichmässig. Die Drüsenläppchen waren hier in reichlich derbes Bindegewebe eingebettet und verhielten sich entweder durchaus der Norm entsprechend, oder es zeigte sich eine reichliche Neubildung von Tubulis, welche etwa im Sinne der Mamma lactans erfolgte. Diese Hyperplasie der Drüsen ging aber alsbald in Atrophie und Verödung über, sobald der expansiv wachsende Krebs die hyperplastischen Drüsen komprimirte. Es quollen dann unter Homogenisirung die Membranae propriae, die Tubuli wurden enger, die Epithelien kleiner, und schliesslich schwand das ganze Drüsenparenchym. Hier und da kam es im Verein mit diesen atrophischen Prozessen unter Mitwirkung von entzündlicher Infiltration des Bindegewebes zu Blutungen in die Mammaläppchen, und wenn nun das Blut auch in die Mammatubuli gelangte, deren

Epithel atrophisch und deren Membrana propria gequollen war, so war leicht eine Verwechslung mit den Gefässen möglich.

3. Adenocarcinom der Mamma mit grossen Fett- oder Buttercysten.

Es liess sich zeigen, dass sich die Cysten nicht aus dem Carcinomparenchym, sondern aus dem Mammagewebe und zwar vorwiegend aus den Ausführungsgängen entwickeln. Das Carcinomparenchym selbst wuchs in Gestalt von verzweigten Schläuchen, welche dem Bindegewebe der Mamma zu einer reichlichen Neubildung Veranlassung gaben. Die ersten Eruptionen des schlauchförmigen Carcinoms in das Mammabindegewebe hatten, da man sie in Form eines Haufens von Tubuliquerschnitten und Längsschnitten antraf, eine gewisse, wenn auch entfernte Ähnlichkeit mit normalen Mammaläppchen. Die Ähnlichkeit bezog sich aber nur auf die gröbere Struktur. Eine höhere Organisation war in diesen krebsigen Läppchen nicht vorhanden, auch das Epithel der Tubuli unregelmässig. Wo man wirkliches praeexistierendes Mammagewebe antraf, da war entweder eine Ektasie zu sehen, die sich an Ausführungsgängen wie secernirenden Tubulis entwickelte, oder es fanden sich entzündliche Infiltration des interstitiellen Bindegewebes der Mammaläppchen und Atrophie der Tubuli. Ein interessanter Nebenbefund in diesem Carcinom war die ausgedehnte Verkalkung der Elastika interna und auch der gewucherten Intima vieler grösserer Arterien. Im Zusammenhang damit war bemerkenswert die Anwesenheit reichlicher Mengen von Kalkkörnern innerhalb der krebsigen Drüsenschläuche, sodass wir das Carcinom unter die „psammösen" zu zählen berechtigt sind.

4. Adenocarcinoma papilliferum mammae.

Hier war es ausserordentlich schwierig, das praeexistirende Mammagewebe von dem Carcinom zu unter-

scheiden, 1. weil die Geschwulst in hohem Maasse infiltrativ wuchs und das normale Mammagewebe nach allen Seiten hin durchsetzte, 2. deshalb, weil die Ähnlichkeit mit seinem Mutterboden eine grosse war. Das Carcinom bildete Schläuche und kleine Cysten, in welch letztere hinein Papillen sprossten, die von polymorphem Epithel unregelmässig bedeckt waren. Aber auch aus dem normalen Mammaparenchym gingen Cysten hervor, und zwar aus den Ausführungsgängen, Cysten, die oft sehr reichlich kolostrumartige Körperchen enthielten. Trotz der erwähnten Schwierigkeiten gelang es aber auch hier, die grösseren Cysten, die dem praeexistirenden Mammaparenchym angehörten, von den Cysten und Drüsen des Carcinoms zu unterscheiden. Vielfach waren zwischen den Krebsmassen eingeschlossen Drüsenläppchen zu sehen mit stark entzündlich infiltrirtem Interstitium und in weitgehender Atrophie begriffen. Andere Drüsenläppchen schienen im Zustand wesentlicher Hyperplasie, indem sie sehr reichlich dicht gedrängte Tubuli zeigten und etwa im Sinne der Mamma lactans entwickelt waren. Von dem krebsigen Parenchym unterschied sich das praeexistirende Parenchym immer dadurch, dass es viel kleinere Epithelien mit spärlichem Protoplasma und dunkel gefärbten rundlichen Kernen hatte, während die Carcinomepithelien reich an Protoplasma waren und grössere, heller granulirte Kerne aufwiesen. Das war besonders dann eklatant, wenn solide Carcinomzellenhäufchen mitten in einem normalen Drüsenläppchen lagen, in das sie eingewachsen waren.

5. Scirrhus mammae.

Hier war auch innerhalb des eigentlichen Krebsknotens fast nichts mehr vom praeexistirenden Parenchym zu sehen. Nur vereinzelte grössere Cysten, deren Epithel einschichtig oder mehrzellig war, oder

auch ganz fehlte, repräsentirten die Überreste des ursprünglichen Drüsenparenchyms. Die Entstehung dieser Cysten aus Ausführungsgängen, aber auch aus Endstücken liess sich in der Umgebung des Scirrhus leicht verfolgen. Die praeexistirenden Mammatubuli erweiterten sich, wobei zu Anfang wenigstens eine starke Desquamation des Epithels Platz griff und die kleinen Cysten mit abgestossenen Epithelzellen und fettigen Massen gefüllt waren. Mit der zunehmenden Ektasie verschwand der zellige Inhalt und man fand nur mehr fettkörnige Massen vor. Begleitet war diese Ektasie des praeexistirenden Parenchyms von einer Zunahme des Bindegewebes.

6. Auch in einem weiteren Scirrhus der Mamma konnte man die Entwicklung von Cysten aus den Ausführungsgängen verfolgen.

7. Ein weiteres Präparat zeigte ein Carcinoma medullare, welches sich in Gestalt eines mächtigen central völlig zerfallenen Knotens präsentirte. An der Peripherie waren dicht gedrängte solide Carcinomstränge und Nester vorhanden. Da der Knoten vorwiegend expansiv wuchs und nur an der Peripherie eine Zone infiltrativen Wachstums erkennen liess, so war wiederum in der Umgebung des Knotens das Bindegewebe der Mamma zusammengeschoben und die Drüsenläppchen derselben komprimirt. Auch hier sah man an den atrophierenden Läppchen eine Wucherung des Interstitiums sowie neben den schwindenden Tubulis auch solche, welche eine leichte Ektasie eingegangen waren. Wenn die Mammaläppchen vom Carcinom besetzt wurden, so konnte man hier und da rings von den grossen Krebszellen umgeben Tubuli mit kleinem atrophischen Epithel erhalten vorfinden. Dabei sah man die atrophiererenden Epithelzellen in direkter Berührung mit den Krebszellen. Als letzten Rest von den Mammatubulis konnte man mitten im

Carcinom noch häufig winzig kleine Epithelzellen nachweisen. In der weiteren Umgebung des Krebses waren die Mammaläppchen vielfach wieder in cystischer Ektasie begriffen und zwar sowohl Ausführungsgänge wie Endstücke. In einigen Mammaläppchen hat zweifellos auch eine Vermehrung der Tubuli und Wucherung des Epithels derselben stattgefunden. Das gewucherte Epithel glich aber durchaus dem der normalen Mammatubuli und war so verschieden von den Krebsepithelien, dass man nicht daran denken konnte, dass hier eine Umwandlung des einen in das andere im Gange sei. Wir fassen daher die erwähnten Wucherungen als einfach hyperplastische auf. Diese Hyperplasie kann entweder als entzündliche oder vikeriierend regenerative gedeutet werden oder vielleicht in beidem Sinne. In diesem Falle wurde auch die übrige Mamma und die vom Carcinom entfernteren Teile untersucht. Es fand sich eine diffuse fibröse Hyperplasie. Die in vermehrte Bindegewebsmassen eingeschlossenen Mammaläppchen mit ihren Tubulis zeigten sehr verschiedenes Verhalten: Hier Atrophie und unter hyaliner Entartung der Membrana propria allmählichen völligen Schwund, dort leichte Ektasie und an einzelnen Stellen waren die Läppchen so reich an Tubulis, dass man an eine Neubildung von solchen denken konnte.

8. Kleinzelliges Carcinoma medullare, das sich teilweise als Carcinoma adenomatosum präsentirt. Die Geschwulst hatte exquisit infiltratives Wachstum, und es war demgemäss in die Geschwulstmasse reichlich praeexistirendes Parenchym eingeschlossen in Gestalt atrophierender, zum grossen Teil obliterierter Tubuli. Die Ausführungsgänge waren am deutlichsten erhalten, ihre Wandungen verdickt, ihre Lumina vielfach zusammengepresst, die Epithelien abgestossen im Lumen liegend.

9. Ein weiches infiltrierendes Mammacarcinom mit kleinen indifferenten Zellen. Auch hier trifft man zwischen den Carcinommassen innerhalb des verdickten Mammabindegewebes Mammaläppchen, in welchen das Interstitium starke Zellinfiltration aufweisst und die Tubuli in allen Stadien der Atrophie begriffen sind. Ausser diesen nun genugsam geschilderten Zuständen ist in diesem Fall ein Wachstum und eine Verbreitung des Carcinoms innerhalb der präexistirenden Mammatubuli nachzuweisen. Insbesondere sind es die grösseren Ausführungsgänge, in welchen die Krebsmassen unter Erweiterung derselben sich verbreiten. Man sieht sehr deutlich das Epithel der besetzten Tubuli erhalten, plattgedrückt an die Wand, während das Lumen mehr oder weniger von den dunkel gefärbten Krebsmassen eingenommen wird.

Ein ganz besonders günstiges Objekt war 10. ein Carcinom der Mamma vom Typus des Carcinoma sclidum medullare. In diesem infiltrierenden Krebs waren Reste des praeexistirenden Parenchyms in grosser Menge eingeschlossen und zwar meist so, dass die Krebszellen in direkter Berührung mit dem Epithel der Mammatubuli standen. Man konnte Schritt für Schritt das Einwachsen des Carcinoms in die Mammaläppchen und Verbreitung der Krebszellen in dem interstitiellen Bindegewebe zwischen den Tubulis studieren sowie die allmähliche Auseinanderdrängung, Umwachsung und Zersprengung der Tubuli durch das Carcinom. Der organische Complex, welcher durch ein Mammaläppchen dargestellt wird, erfuhr dadurch eine völlige Auflössung. Einzelne Tubuli werden abgesprengt durch das Carcinom und mitten in das Krebsgewebe eingesargt. Eine Lösung des organischen Verbandes im Sinne von *Ribbert* war überall in grossartigem Maassstabe durchgeführt. Trotzdem trat aber nirgends an den durch das Carcinom isolirten Teilen

eines Mammaläppchens eine Steigung zur Proliferation hervor. Vielmehr wurden die Tubuli enger und schmächtiger, verloren ihr Lumen, während zugleich das Epithel allmählich mehr atrophierte und einen indifferenten Charakter annahm. Schliesslich waren die Reste des praeexistirenden Parenchyms nur noch als kleinste Häufchen und schmalste Strängchen ganz kleiner scharf gefärbter, indifferenter Epithelzellen innerhalb der Carcinommassen nachweisbar. Die Membrana propria der Drüsen erfuhr hier und da eine mächtige Verdickung und hyaline Degeneration. An einzelnen Stellen hatte das Carcinom die Wandungen gröserer Ausführungsgänge durchwachsen und dabei die Lumina derselben zusammengepresst. Krebsiges Epithel stand in direkter Berührung mit dem Epithel der Ausführungsgänge, letzteres war abgeplattet und atrophiert.

In folgendem will ich nicht die einzelnen Präparate genauer beschreiben, da dies zu Wiederholungen führen würde, sondern nur das in den einzelnen Fällen besonders Wichtige herausgreifen und zu kurzer Darstellung bringen. So bemerkte ich in einem infiltrierend wachsenden Carcinoma simplex reichlich hyaline Quellung der Membrana propria der Mammadrüsen mit Atrophie und Schwund des Epithels. In diesem Fall nahmen auch die Blutgefässe sowie die Ausführungsgänge der einzelnen Mammaläppchen an der hyalinen Entartung und homogenen Quellung in hohem Maasse teil.

12. Carcinoma medullare 3 Monate post partum entstanden. Die Geschwutst bildete mächtige Krebskörper mit vielen Mitosen, starke Neigung zu fettigem Zerfall trat allenthalben hervor. Das ganze Mammabindegewebe erschien diffus hyperplastisch, an einer Stelle sah man Mammaläppchen mit vermehrtem Interstitium, welche sich in der Rückbildung vom

Stadium der Mamma lactans befanden. Diese Mammaläppchen waren zum Teil im Beginn, zum Teil vollständig vom Carcinom besetzt. Aber selbst in diesem Falle, wo ebenfalls wieder einzelne Tubuli von Carcinomsträngen rings umwachsen und dicht umgeben waren und in welchen man an eine erhöhte Proliferationsenergie wegen der kurz vorhergegangenen Lactationsperiode hätte denken können, war nichts von einem Uebergang der Tubuli in die Geschwulst zu sehen, im Gegenteil nur atrophische Zustände.

Vergleichen wir zum Schluss das Resultat der in der Litteraturübersicht erwähnten Ansichten mit den Ergebnissen, welche die Untersuchung der hier beschriebenen Carcinome ergab, so müssen wir betonen, dass wir die von *Ribbert* vertretene Lehre: das Carcinom wachse lediglich aus sich heraus, es kommt nicht zu einer analogen Wucherung des Nachbargewebes, durchaus bestätigen konnten. In keinem der Präparate fanden wir einen allmählichen Uebergang von Krebsepithel in normales Drüsenepithel, nie war eine morphologische Annäherung beider Zellenarten nachweisbar. Allerdings war in einzelnen Fällen, in welchen es sich um die ersten Eruptionen eines schlauchförmigen Carcinoms in das Mammabindegewebe handelte, Eruptionen, die sich als Tubuli Längs- und Querschnitte präsentierten, eine entfernte Aehnlichkeit dieser Schläuche mit normalen Drüsentubulis vorhanden, aber nur die gröbere Struktur verleitete zu dieser Ansicht. Eine genauere Untersuchung mit starker Vergrösserung ergab sofort den grossen Unterschied beider Epithelarten: Die Carcinomzellen waren reich an Protoplasma und besassen einen grossen, hell granulierten Kern, das praeexistirende Parenchym wiess nur kleine Zellen auf mit spärlichem Protoplasma und dunkel gefärbten rundlichen Kernen.

Nicht selten fanden wir Wucherungen der Epithelzellen in den Ausführungsgängen, sei es, dass die Wand mit einer doppelten Reihe von Zellen ausgekleidet war, oder, wenn es sich um ein kleines Lumen handelte, dasselbe fast wie verschlossen erschien. Aber in Anbetracht dass die gewucherten Zellen sowohl durch ihre Grösse als auch durch das Verhalten von Kern und Protoplasma gegenüber Farbstoffen durchaus von Krebszellen verschieden waren, sowie mit Rücksicht auf die reichliche Anwesenheit von Lymphocyten im umgebenden Bindegewebe ist diese Proliferation wohl als entzündliche aufzufassen. Eine weitere Veränderung an den Ausführungsgängen war die Bildung von Cysten, deren Entstehung in verschiedenen Präparaten vom Beginn der Ektasie bis zum fertig gebildeten abgeschlossenen Hohlraum verfolgt werden konnte. Von besonderer Bedeutung waren die Stellen, an denen das Carcinom die Wandungen der Ausführungsgänge durchwachsen hatte. Hier war das Lumen zusammengepresst, beide Epithelarten standen in direkter Berührung, beide deutlich von einander unterscheidbar, zumal das praeexistirende Epithel abgeplattet und atrophisch war. An anderen Stellen hatten die Krebsmassen sich einen Weg in das Lumen der Ausführungsgänge gebahnt und sich hier unter erheblicher Erweiterung derselben vermehrt. Nie war jedoch ein Uebergang dieser Epithelzellen in das Krebsepithel erkennbar, vielmehr sahen wir deutlich das Epithel der besetzten Ausführungsgänge abgeplattet an die Wand gedrückt, während das Lumen von den dunkel gefärbten Krebsmassen eingenommen wurde.

Das Drüsenparenchym im eigentlichen Sinne zeigte ein verschiedenes Verhalten, welches im wesentlichen durch die Wachstumsart des Carcinoms, ob expansiv oder infiltrierend, bedingt wurde. Im ersteren Fall

konnte man leicht erkennen, wie unter dem unaufhaltsamen Fortschreiten des Carcinoms alle anderen Elemente bei Seite gedrängt wurden und die Drüsenläppchen zusammengepresst wurden. Wenn die Compression einen höheren Grad erreichte, so wurden die Epithelien, weit entfernt den Ausgangspunkt eines neuen Carcinoms zu bilden, langsam aber sicher zum Schwund gebracht. Eingeleitet wird dieser Prozess häufig mit einer Quellung der Membrana propria der Drüsen, die Tubuli werden enger, die Epithelzellen kleiner und schliesslich schwindet das ganze Parenchym. Das Bindegewebe hingegen gerät bald mehr bald weniger in Wucherung, teils wird es zusammengeschoben, indem es den Krebsknoten wie einen Wall umgiebt. Aber auch dieser Wall wird von dem Carcinom durchbrochen, und an verschiedenen Stellen konnten wir dicht nebeneinender atrophische Mammatubuli und Carcinomstränge bemerken, nie fanden wir jedoch einen Uebergang der einen in die andern. Erheblich schwieriger gestaltete sich das Studium der Präparate, in denen das Carcinom infiltrativ wuchs. Zwar fanden wir auch hier atrophische Drüsenläppchen in reichlichem Maasse, aber daneben bemerkten wir Mammaläppchen, welche dicht gedrängte Tubuli aufwiesen. Eine genaue Untersuchung zeigte jedoch, dass die Epithelien dieser Tubuli absolut nichts Gemeinsames mit den benachbarten Krebszellen hatten, sodass es sich hier wohl um eine Hyperplasie und zwar vikariirend regenerativer Natur handelt. Wie wir stellenweise ein deutliches Einwachsen des Krebses in Ausführungsgänge konstatiren konnten, so liess sich ein Eindringen in die Drüsenläppchen zeigen: Hier drängten die Krebszellen die Tubuli auseinander, umwuchsen Teile derselben und führten so eine völlige Auflösung des organischen Zusammenhanges herbei. Jene abgesprengten Teile zeigten nicht die geringste

Neigung zur Proliferation, im Gegenteil sie wurden enger und schmächtiger, das Lumen schwand und schliesslich waren von den Tubulis nur noch einzelne ganz kleine indifferente Epithelien nachweisbar.

Indem *Ribbert* eingehend darauf hingewiesen hat, dass für das Carcinom kein infizierendes Wachstum in Betracht kommt, hat er das Verdienst der parasitären Lehre von der Entstehung des Krebses, welche in letzter Zeit wieder so lebhaft diskutirt wurde, eine wichtige Stütze entzogen zu haben. Denn die selbständige Wucherung jener Neubildung lediglich durch Vermehrung der zu ihr gehörenden Elemente, welche unsere Präparate durchaus bestätigen, lässt sich mit der parasitären Lehre nicht wohl vereinen. Es wäre sonst unverständlich, weshalb nicht diejenigen Zellen infizirt würden, welche mit den Tumorbestandteilen gleicher Abkunft sind, weshalb also zum Beispiel bei einem Mammacarcinom nicht die angrenzenden Drüsenzellen in Wucherung versetzt würden.

Zum Schluss erfülle ich gern die angenehme Pflicht Herrn Privatdozenten Dr. Borst für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für die freundliche Unterstützung, die er mir bei Anfertigung derselben zu teil werden liess, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. Virchow, Die Entwicklung des Krebses. Virchow's Archiv Bd. 1.
2. Thiersch, Der Epithelkrebs.
3. Waldeyer, Die Entwicklung der Carcinome. Virchow's Archiv Bd. 41 u. 55 sowie Volkmanns Vortr. Nr. 33.
4. Köster, Die Entwicklung der Carcinome und Sarkome.
5. Cohnheim, Allgemeine Pathologie.
6. Zahn, Virchow's Archiv Bd. 117. Beiträge zur Histogenese der Carcinome.
7. Israel, Berl. klin. Wochenschrift 1890. Über die ersten Anfänge des Magenkrebses.
8. Langhans, Virchow's Archiv. Bd. 58.
9. Ribbert: α) Histogenese des Carcinoms. Virch. Arch. Bd. 135.
   β) Centralblatt f. path. Anatomie. Bd. V 1894.
   γ) Histogenese und Wachstum des Carcinoms. Virch. Arch. Bd. 141.
   δ) Pathalogisches Wachstum der Gewebe. Bonn 1896.
   ε) Über Rückbildung an Zellen und Geweben. Biblioth. med. Abtlg. C 9.
10. Hauser: α) Das Cylinderepithelcarcinom. Jena 1890.
    β) Zur Histogenese des Krebses. Virch. Arch. Bd. 138 und 141.
11. Markwalder Ernst, Über die Entstehung und das Wachstum des Mammacarcinoms. Zürich 1895.
12. Bachmann, Über das Wachstum des Strumacarcinoms. Zürich 1897.
13. Borrmann, Das Wachstum und die Verbreitungsweise des Magencarcinoms. Jena 1901.
14. Heussi, Über das Wachstum des Adenocarcinoms der Leber. Zürich 1898.
15. Liebert, Zur Frage des peripheren Wachstums der Carcinome. Heidelberg 1900/1901.
16. Borst, Verh. d. phys. med. Ges. zu Würzburg. Bd. 31.
17. Lubarsch, α) Ergebnisse der allgem. Pathologie 1895. II. Abtlg.
    β) Zur Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1899.
18. Hansemann, Mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste.
19. Siegenbeek van Heukelom. Zieglers Beiträge Bd. 16.

Lebenslauf.

Ich Ernst Armand, evangelischer Konfession, bin geboren am 21. September 1877 zu Altona in Schleswig-Holstein als Sohn des Rechnungsrathes Ernst Armand in Berlin und seiner Ehefrau Marie, geborene Werner. In meinem 6. Lebensjahre zogen meine Eltern nach Berlin, wo ich zunächst drei Jahre lang eine Gemeindeschule besuchte, darauf das Königliche Französische Gymnasium. Auf dieser Anstalt erwarb ich mir am 16. März 1897 das Reifezeugnis und bezog am 14. April 1897 die Königl. Friedrich Wilhelms Universität zu Berlin, um Medizin zu studieren. Hier blieb ich bis zum März 1898 immatrikuliert. Von da ab besuchte ich drei Semester hindurch die Königlich Bayerische Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg, wo ich auch am 2. März 1899 die ärztliche Vorprüfung bestand. Nachdem ich während meines 6. und 7. Semesters abermals die Universität Berlin besucht hatte, kehrte ich nach Würzburg zurück und blieb daselbst vom Oktober 1900 bis August 1901 immatrikuliert. Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich in Würzburg und wurde am 20. März 1902 als Arzt approbiert. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Privatdozenten Dr. Borst im pathologischen Institut der Universität Würzburg angefertigt.

